



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.11.3.005>
УДК 616.33-006.6-089.17



Потейко А.И.¹, Красько О.В.², Ревтович М.Ю.³✉

¹ Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

² Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

³ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Оценка возможности дооперационного прогнозирования местной распространенности первичной опухоли (pT) у пациентов с раком желудка. Часть 1

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, анализ, написание статьи – Ревтович М.Ю.; сбор материала и анализ, обработка данных и написание статьи – Потейко А.И.; концепция и дизайн исследования, редактирование и анализ – Красько О.В.

Подана: 10.07.2024

Принята: 12.09.2024

Контакты: mihail_revtovich@yahoo.com

Резюме

Рак желудка продолжает занимать лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности как в мире, так и в Республике Беларусь. Недостаточная эффективность традиционных методов обследования (КТ, ВЭГДС, ЭУС) у пациентов с раком желудка создает предпосылки для неадекватного клинического стадирования и нерационального подхода к планированию объема противоопухолевых мероприятий. В связи с этим актуальным остается поиск дополнительных предикторов степени распространенности опухолевого процесса. Целью настоящего исследования стала оценка дискриминационной способности клиничко-морфологических характеристик опухолевого процесса и лабораторных показателей, определяемых в дооперационном периоде, в отношении наличия инвазии первичной опухолью серозной оболочки желудка (pT4). В основу исследования положен ретроспективный анализ результатов лечения 1054 пациентов, радикально оперированных по поводу неметастатического рака желудка. Для оценки дискриминационной способности характеристик использован ROC-анализ. Установлено, что точность дооперационной оценки местной распространенности рака желудка в отношении дискриминации групп pT4 и pT1–3 можно повысить при комплексном учете таких признаков, как макроскопическая форма роста первичной опухоли, ее размер и особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы, а также уровень фибриногена сыворотки.

Ключевые слова: рак желудка, дооперационное прогнозирование pT

Patseika A.¹, Krasko O.², Reutovich M.³

¹ N.N. Alexandrov National Cancer Center, Minsk, Belarus

² United Institute of Informatics Problems, National Academy of Sciences, Minsk, Belarus

³ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Assessment of the Possibility of Preoperative Prediction of Local Extension of the Primary Tumor (pT) in Patients with Gastric Cancer. Part 1

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, analysis and article writing – Reutovich M.; collection of material and analysis, data processing and article writing – Patseika A.; editing and analysis – Krasko O.

Submitted: 10.07.2024

Accepted: 12.09.2024

Contacts: mihailev_reutovich@yahoo.com

Abstract

Gastric cancer remains the leading cause of morbidity and mortality both in the world and in the Republic of Belarus. The lack of effectiveness of traditional examination methods (CT, gastroscopy, EUS) in patients with gastric cancer creates the preconditions for inadequate clinical staging and an irrational approach to treatment option. In this regard, the search for additional predictors of the prevalence of the tumor process remains relevant. The purpose of this study was to assess the discriminatory ability of the clinical and morphological characteristics of the tumor process and laboratory parameters determined in the preoperative period regarding the presence of invasion of the gastric serosa by the primary tumor (pT4). The study was based on a retrospective analysis of the results of treatment of 1054 patients undergoing radical surgery for non-metastatic gastric cancer. ROC analysis was used to assess the discriminatory ability of the characteristics. It has been established that the accuracy of preoperative assessment of the local extent of cancer in relation to discrimination between the pT4 and pT1–3 groups can be increased by comprehensively taking into account such features as the macroscopic growth form of the primary tumor, its size and features of tissue differentiation of adenocarcinoma, as well as the level of serum fibrinogen.

Keywords: gastric cancer, preoperative prediction of pT

■ ВВЕДЕНИЕ

Агрессивный характер клинического течения местнораспространенного рака желудка с развитием прогрессирования опухолевого процесса в ранние сроки после проведенного радикального лечения диктует необходимость дифференцированного подхода к планированию объема противоопухолевых мероприятий. Основанием для этого может быть исходная степень распространенности опухолевого процесса, включающая оценку глубины инвазии стенки желудка (pT) и состояния регионарных лимфоколлекторов (pN).



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить дискриминационную способность клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса и лабораторных показателей, определяемых в дооперационном периоде, в отношении наличия инвазии первичной опухолью стенки желудка (pT4).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения 1054 радикально оперированных по поводу рака желудка пациентов за 2008–2021 гг. в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Критериями включения в исследование были:

- 1) патогистологически подтвержденный диагноз аденокарциномы желудка без перехода первичной опухоли на пищевод;
- 2) отсутствие отдаленных метастазов;
- 3) отсутствие предоперационного противоопухолевого лечения, которое повлекло за собой посттерапевтические изменения первичной опухоли;
- 4) отсутствие в анамнезе сопутствующих острых и хронических воспалительных заболеваний, следствием которых могут быть изменения клеточного состава крови и уровня фибриногена.

В качестве потенциальных предикторов глубины инвазии первичной опухолью стенки желудка (pT) были исследованы: гистопатологические особенности опухоли, макроскопическая форма роста опухоли, ее размер и локализация в желудке, а также ряд лабораторных показателей, определенных за 1–2 суток до операции: уровень фибриногена до операции, общий анализ крови (абсолютное количество эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов). Также изучались отношения абсолютного количества нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), лимфоцитов к моноцитам (LMR), уровня фибриногена (г/л) к лимфоцитам ($10^9/\text{л}$) (FLR).

Статистический анализ

Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25; Q75], качественные – числом и процентами в группах в виде n (%). Сравнение в группах проводилось по критерию Манна – Уитни и критерию χ^2 соответственно.

Для оценки дискриминационной способности характеристик использован ROC-анализ. Значение площади под кривой (AUC) описывало информативность показателей в отношении бинарной классификации; оптимальный порог дискриминации количественных показателей определялся на основании индекса Юдена (Youden Index). При значении 95% нижнего доверительного интервала (ДИ) AUC выше 0,5 и значении AUC более 0,6 показатель считался информативным для дискриминации pT4 и pT1–3 до хирургического вмешательства, рассчитывались оптимальный порог и отношение шансов (ОШ) для значений выше и ниже порогового.

Многофакторный анализ проводился с помощью логистической регрессии и с последующим расчетом отношения шансов.

Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.3 [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка взаимосвязи глубины инвазии стенки желудка с рядом клинико-морфологических характеристик и лабораторных показателей приведена в когортах с различной глубиной инвазии первичной опухолью стенки желудка (табл. 1, 2). Выделение когорты pT4 связано со значительно худшим прогнозом рака желудка при данной распространенности опухолевого процесса, обусловленным высоким риском развития метастатической перитонеальной диссеминации у ряда пациентов с pT4 [2, 3], что делает целесообразным дополнение существующего стандарта лечения рака желудка интраперитонеальной термохимиотерапией [4].

Установлено, что глубина инвазии первичной опухолью стенки желудка, равно как и инвазии серозной оболочки, взаимосвязана с рядом указанных в таблице признаков, за исключением пола пациентов: при инфильтративных опухолях в сравнении с экзофитными; при некогезивной аденокарциноме (high-grade) в сравнении с когезивной (low-grade); при тотально-субтотальном поражении желудка в сравнении с изолированным поражением одного из отделов желудка. Оценка изменений ряда лабораторных показателей, включая клеточные индексы (NLR, PLR, LMR, FLR)

Таблица 1
Взаимосвязь клинико-морфологических факторов и патоморфологической глубины инвазии стенки желудка (pT)
Table 1
Relationship of clinical and morphological factors and pathomorphological depth of invasion of the gastric wall (pT)

Клинико-морфологические факторы	Т-дескриптор		Всего	p-value
	pT1–3, n=596	pT4, n=458		
Демографические характеристики				
Возраст (Me [Q25; Q75])	64 [55; 71]	66 [57; 73]		0,013
Пол, n (%):				>0,99
муж	357 (59,9)	274 (59,8)	631 (59,9)	
жен	239 (40,1)	184 (40,2)	423 (40,1)	
Клинико-морфологические характеристики				
Размер опухоли, см (Me [Q25; Q75])	3 [2; 5]	6 [5; 9]	1054 (100%)	<0,001
Поражение отделов желудка, n (%):				<0,001
1–2 отдела	504 (84,6)	315 (68,8)	819 (77,7)	
тотальное/ субтотальное поражение, (C16,2+C16,3, C16,8)	92 (15,4)	143 (31,2)	235 (22,3)	
Макроскопическая форма роста опухоли, n (%):				<0,001
типы III–IV (%)	266 (44,6)	312 (68,1)	578 (54,8)	
типы I–II (%)	330 (55,4)	146 (31,9)	476 (45,2)	
Особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы, n (%):				<0,001
когезивная, low-grade, n (%)	269 (45,1)	109 (23,9)	378 (35,9)	
некогезивная, high-grade, n (%)	327 (54,9)	348 (76,1)	676 (64,1)	



Таблица 2
Взаимосвязь лабораторных показателей и патоморфологической глубины инвазии стенки желудка (pT)
Table 2
Relationship of laboratory parameters and pathomorphological depth of invasion of the gastric wall (pT)

Лабораторные показатели (Me [Q25; Q75])	Т-дескриптор		p-value
	pT1–3, n=596	pT4, n=458	
Уровень фибриногена, г/л	3,6 [3,1; 4,3]	4,2 [3,6; 5,1]	<0,001
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	272 [228; 328]	308 [252; 400]	<0,001
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,4 [5,3; 7,7]	6,9 [5,6; 8,3]	0,001
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,8 [1,4; 2,3]	1,7 [1,4; 2,2]	0,011
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	3,6 [2,8; 4,7]	4,2 [3,2; 5,4]	<0,001
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,5 [0,4; 0,7]	0,5 [0,4; 0,7]	0,051
NLR	1,9 [1,5; 2,6]	2,4 [1,8; 3,3]	<0,001
PLR	148 [113; 199]	185 [139; 254]	<0,001
LMR	3,7 [2,8; 4,6]	2,5 [1,9; 3,2]	<0,001
FLR	2,0 [1,5; 2,7]	2,5 [1,9; 3,2]	<0,001
FPR	0,013 [0,011; 0,017]	0,014 [0,010; 0,017]	0,745

Таблица 3
Однофакторный анализ дооперационных данных, прогнозирующих наличие инвазии серозной оболочки желудка (pT4)
Table 3
Univariate analysis of preoperative data predicting the presence of serosal invasion of the gastric wall (rT4)

Показатели	Результаты однофакторного анализа		
	AUC (95% ДИ)	Уровни сравнения	ОШ (95% ДИ)
Демографические показатели			
Возраст	0,55 (0,51–0,58)	>67,5 vs ≤67,5	1,4 (1,0–1,7)
Характеристики опухоли			
Макроскопическая форма роста первичной опухоли	0,62 (0,59–0,65)	инфильтративная vs экзофитная	2,6 (2,0–3,4)
Распространенность поражения стенки желудка	0,58 (0,55–0,61)	тотально-субтотальное vs изолированно 1–2 отдела	2,5 (1,8–3,4)
Особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы	0,61 (0,58–0,64)	некогезивная, high-grade vs когезивная, low-grade	2,6 (2,0–3,5)
Размер первичной опухоли	0,81 (0,78–0,83)	>4,25 vs ≤4,25	9,0 (6,7–12,1)
Лабораторные показатели			
Фибриноген	0,66 (0,62–0,69)	>3,8 vs ≤3,8	2,8 (2,1–3,6)
Тромбоциты	0,62 (0,59–0,66)	>325 vs ≤325	2,3 (1,7–3,0)
Лейкоциты	0,57 (0,53–0,60)	>7,0 vs ≤7,0	1,6 (1,2–2,0)
Лимфоциты	0,55 (0,51–0,58)	<2,0 vs ≤2,0	1,3 (1,0–1,8)
Нейтрофилы	0,60 (0,56–0,63)	>4,0 vs ≤4,0	1,9 (1,4–2,4)
Моноциты	0,53 (0,50–0,57)	>0,66 vs ≤0,66	1,3 (1,0–1,8)
NLR	0,61 (0,58–0,64)	>2,0 vs ≤2,0	2,0 (1,6–2,6)
PLR	0,63 (0,60–0,64)	>150 vs ≤150	2,3 (1,8–3,0)
LMR	0,57 (0,53–0,61)	<3,25 vs ≤3,25	1,7 (1,3–2,2)
FLR	0,64 (0,60–0,67)	>1,85 vs ≤1,85	2,6 (2,0–3,5)

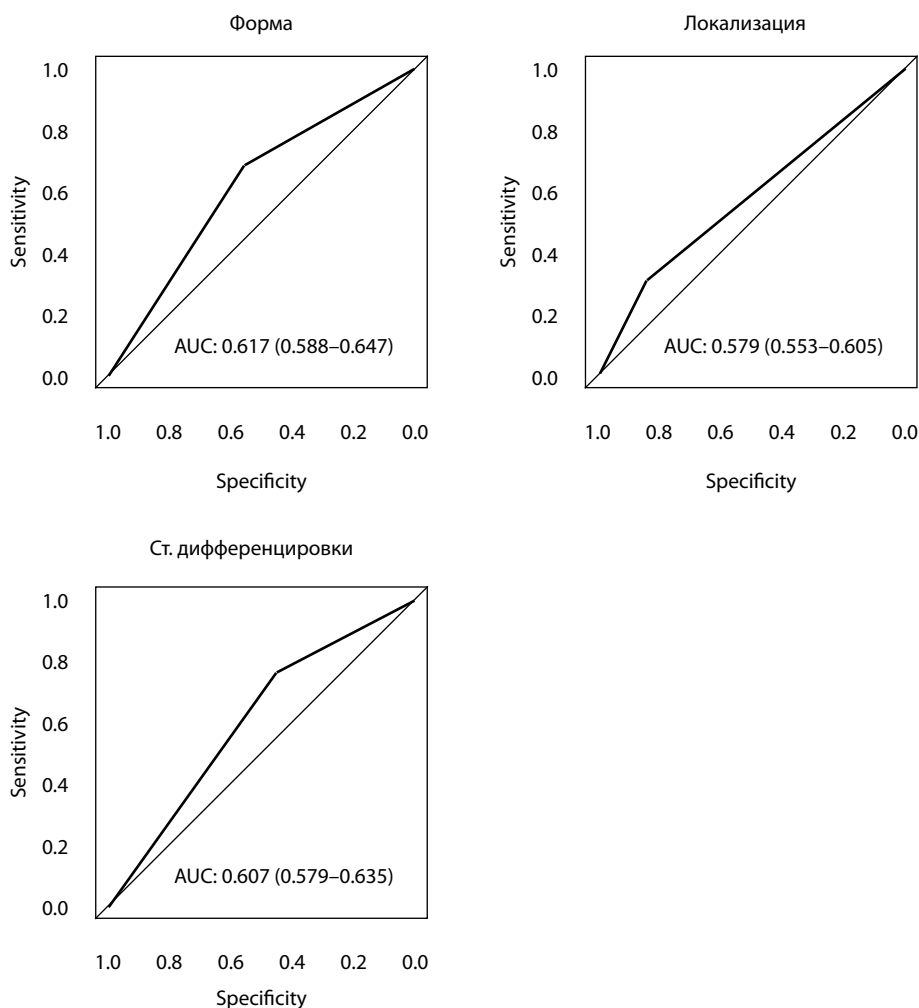


Рис. 1. ROC-кривые информативности для прогнозирования pT4 варианта макроскопической формы роста опухоли, особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы
Fig. 1. ROC curves for variant of the macroscopic form of tumor growth, features of tissue differentiation of adenocarcinoma of the primary tumor to predict pT4

и уровень фибриногена, подтвердила ранее описанную в литературе взаимосвязь между значениями данных показателей и различной глубиной инвазии стенки желудка [5–8].

Не было отмечено взаимосвязи между глубиной инвазии стенки желудка и абсолютным количеством моноцитов, а также индексом FPR.

Прогностическая значимость представленных в табл. 1 и 2 показателей оценена для продемонстрировавших взаимосвязь с глубиной инвазии стенки желудка (табл. 3).

Графически данные табл. 3 представлены на рис. 1–4.

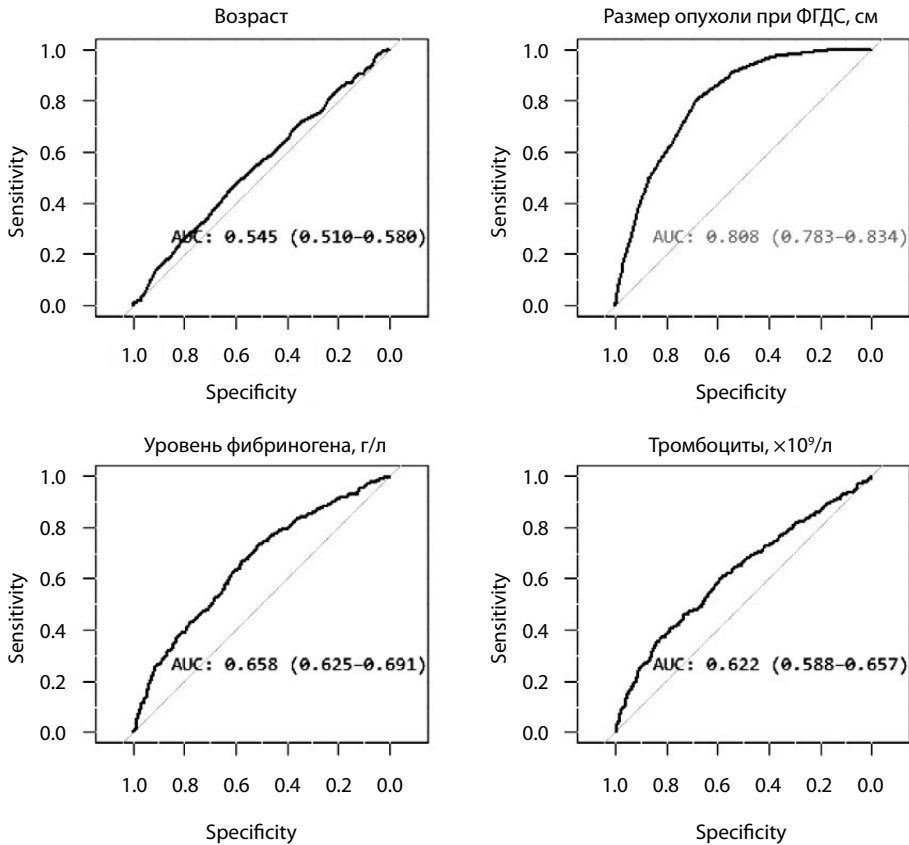


Рис. 2. ROC-кривые информативности для прогнозирования pT4 возраста, размера первичной опухоли, уровня фибриногена, абсолютного количества тромбоцитов
Fig. 2. ROC curves for age, primary tumor size, fibrinogen level, absolute platelet count to predict pT4

В многофакторный анализ были включены показатели, AUC у которых превысил 0,6. Не включены в многофакторный анализ показатели, не обладающие прогностической значимостью, т. е. со значением AUC 0,5 или близким к таковому (до 0,6), что соответствует случайному прогнозу (выбору). Параметры многофакторного анализа представлены в табл. 4.

Таким образом, прогнозировать наличие инвазии первичной опухолью серозной оболочки желудка можно на основании комплексной дооперационной оценки признаков, являющихся макро- и микроскопическими (гистологическими) характеристиками первичной опухоли, а также уровня фибриногена сыворотки. Значения абсолютного количества клеток периферической крови, а также клеточных индексов имеют ограниченное применение.

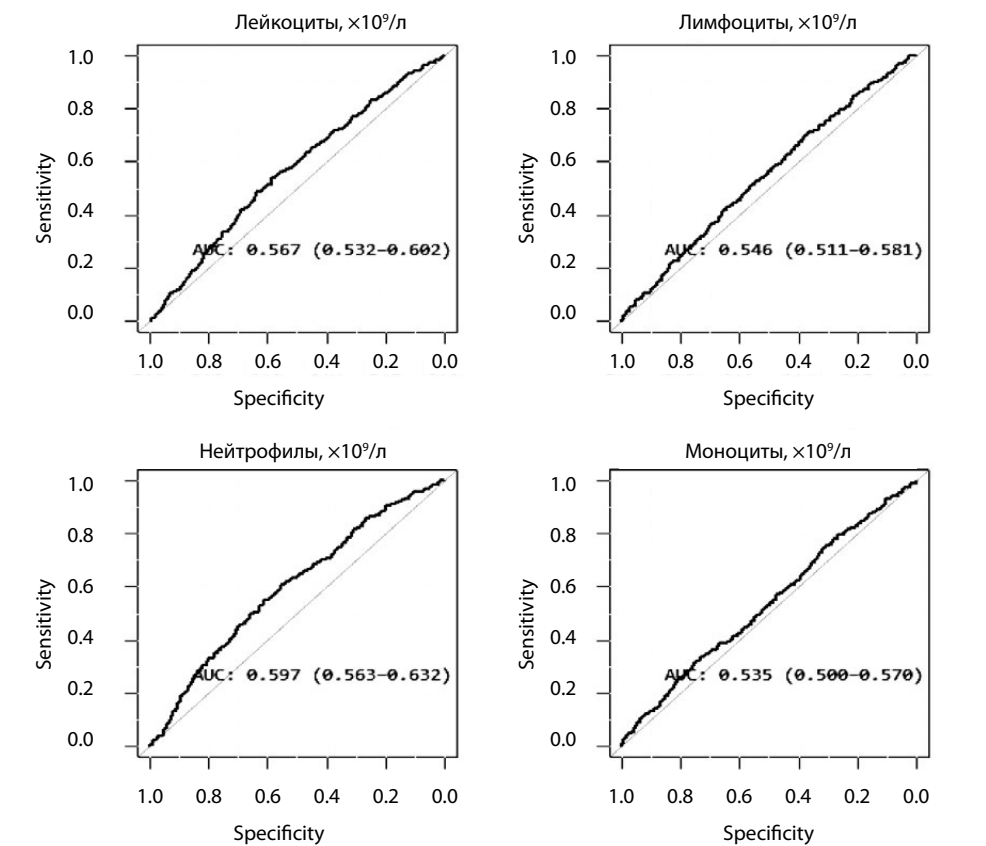


Рис. 3. ROC-кривые информативности для прогнозирования pT4 абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов

Fig. 3. ROC curves for absolute count of leukocytes, lymphocytes, neutrophils, monocytes to predict pT4

Таблица 4

Многофакторный анализ риска наличия инвазии первичной опухолью серозной оболочки (pT4) при раке желудка на основании дооперационных данных

Table 4

Multivariate analysis of the risk of serosal invasion in gastric cancer based on preoperative data

Факторы, ассоциированные с наличием pT4	Результаты логистической регрессии		
	Уровни сравнения	ОШ (95% ДИ)	p-value
Макроскопическая форма роста первичной опухоли	инфильтративная vs экзофитная	2,1 (1,6–2,9)	<0,001
Особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы	некогезивная, high-grade vs когезивная, low-grade	2,4 (1,7–3,3)	<0,001
Размер первичной опухоли	>4,25 vs ≤4,25	6,3 (4,6–8,6)	<0,001
Фибриноген сыворотки, г/л	>3,8 vs ≤3,8	1,6 (1,2–2,3)	0,004
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	>325 vs ≤325	1,4 (1,0–2,0)	0,077
NLR	>2,0 vs ≤2,0	1,2 (0,8–1,6)	0,413
PLR	>150 vs ≤150	1,2 (0,8–1,8)	0,275
FLR	>1,85 vs ≤1,85	1,4 (1,0–2,1)	0,078

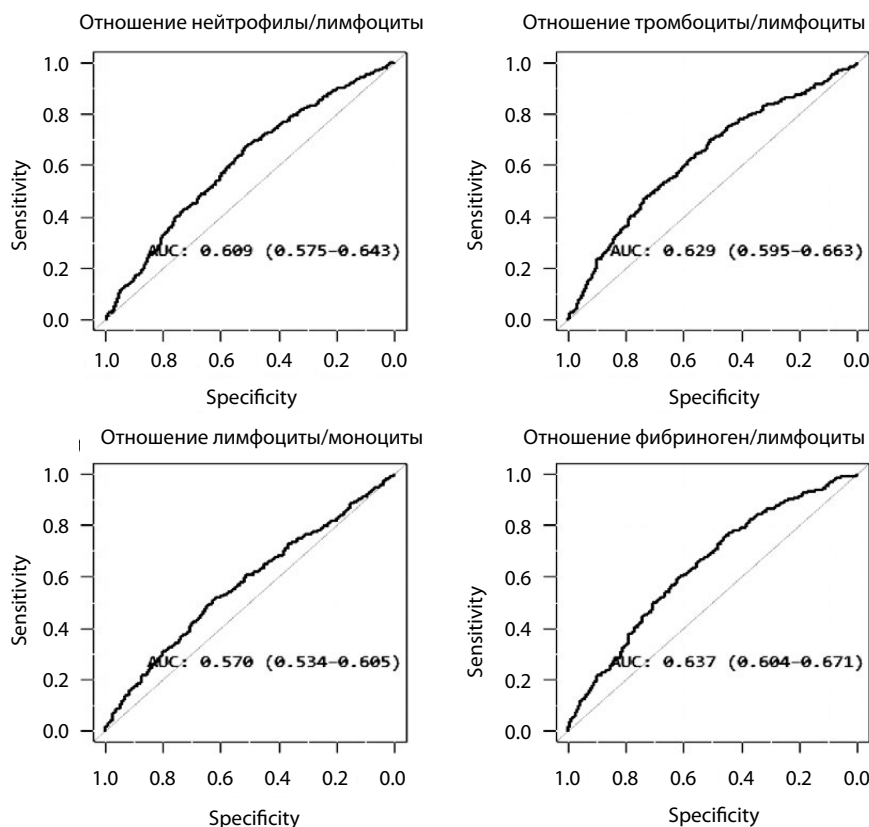


Рис. 4. ROC-кривые информативности для прогнозирования pT4 значений клеточных индексов (NLR, PLR, LMR, FLR)

Fig. 4. ROC-information curve for NLR, PLR, LMR, FLR to predict pT4

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Точное дооперационное стадирование рака желудка имеет важное значение для индивидуального подхода к планированию объема противоопухолевого лечения у радикально прооперированных пациентов в зависимости от исходной степени распространенности опухолевого процесса. Последняя, в свою очередь, определяет вероятность развития прогрессирования рака желудка по одному из вариантов – отдаленные лимфогематогенные метастазы и/или метакронная перитонеальная диссеминация (МПД). Применяемые в настоящее время различные методы инструментальной диагностики, включая эндоультрасонографию, компьютерную томографию, в том числе с внутривенным контрастным усилением, магнитно-резонансную томографию, демонстрируют недостаточную эффективность при оценке категории pT. Так, по данным некоторых авторов, оценка глубины опухолевой инвазии зачастую не соответствует патоморфологическому заключению (57–86%) [9, 10]. На важность адекватного дооперационного стадирования ранее было обращено

внимание в ряде исследований. В частности, отмечено, что неверное дооперационное стадирование рака желудка в сторону снижения стадии опухолевого процесса приводит к недостаточно эффективному противоопухолевому лечению из-за необоснованного уменьшения его объема, что негативно отражается на его результатах: показатели 5-летней общей выживаемости падают с 71,6% до 41,8%; особенно выраженными были различия в выживаемости при неточном определении категорий T4 и N [11]. Вместе с тем избыточность противоопухолевого лечения при завышении стадии влечет за собой неоправданный риск развития осложнений, наличие которых свидетельствует о превышении риска над пользой от проводимого лечения.

Данное исследование позволило оценить дискриминационную способность клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса и лабораторных показателей, определяемых в дооперационном периоде, в отношении наличия инвазии первичной опухолью серозной оболочки желудка (pT4). Необходимость выделения данной когорты пациентов из общего числа страдающих местнораспространенным раком желудка уже на дооперационном этапе обусловлена неблагоприятным прогнозом в связи с возможным развитием МПД. Последняя является основанием для изменения существующего стандарта лечения местнораспространенного рака желудка. Сегодня большинством исследователей признается недостаточная для предупреждения МПД эффективность современного подхода к лечению рака желудка, предполагающего проведение в дополнение к радикальному хирургическому лечению адъювантной или периоперационной химиотерапии [12, 13]. В связи с этим в ряде работ подчеркивается важность отклонения от существующей парадигмы лечения рака желудка за счет дополнительного применения у пациентов, имеющих высокую вероятность прогрессирования опухолевого процесса с развитием МПД, одного из вариантов интраперитонеальной химиотерапии [2, 4]. Основанием для подобного индивидуализированного подхода может быть именно точное дооперационное стадирование местнораспространенного рака желудка с целью определения местной распространенности первичной опухоли (pT).

В данном исследовании продемонстрирована высокая дискриминационная способность уровня фибриногена сыворотки (в сравнении с другими лабораторными показателями) прогнозировать наличие инвазии первичной опухолью серозной оболочки (pT4). Детальный механизм взаимосвязи между уровнем фибриногена и прогнозом клинического течения рака желудка не ясен [14]. Сообщается, что повышенный уровень фибриногена может стимулировать инвазию и миграцию опухолевых клеток, способствуя реализации механизма эпителиально-мезенхимального перехода, который считается ключевым этапом опухолевой прогрессии, характеризующейся aberrантной экспрессией виментина и E-кадгерина [15]. Кроме того, было показано, что фибриноген стимулирует выработку моноцитами провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6, участвующих в процессах опухолевой прогрессии и негативно влияющих на выживаемость пациентов в случае гиперпродукции [16].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не отрицая необходимость предоперационного обследования пациентов с использованием стандартного набора методов диагностики рака желудка, обращаем внимание на то, что точность дооперационной оценки местной распространенности



рака желудка можно повысить при комплексном учете таких признаков, как макроскопическая форма роста первичной опухоли, ее размер и особенности тканевой дифференцировки аденокарциномы, а также уровень фибриногена сыворотки. Результаты данного исследования являются подтверждением вышесказанного. Именно комплексная дооперационная оценка перечисленных выше показателей позволит прогнозировать наличие инвазии первичной опухолью серозной оболочки желудка (pT4) и оптимизировать на основании этого тактику ведения пациентов с местнораспространенным раком желудка.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. R Core Team (2023). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org>
2. Reutovich M.Y., Krasko O.V., Sukonko O.G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in prevention of gastric cancer metachronous peritoneal metastases: a systematic review. *J. Gastrointest. Oncol.* 2021;12(Suppl. 1):5–17.
3. Nakamura K., Tajima K., Kanamori K., et al. Impact of subclassification of serosal invasion on the survival of patients with T4a gastric cancer. *In Vivo.* 2022;36(4):1923–1929.
4. Götte T.O., Piso P., Lorenzen S., et al. Preventive HIPEC in combination with perioperative FLOT versus FLOT alone for resectable diffuse type gastric and gastroesophageal junction type II/III adenocarcinoma—the phase III “PREVENT” (FLOT9) trial of the AIO/CAOG/ACO. *BMC cancer.* 2021 Oct 29;21(1):1158. doi: 10.1186/s12885-021-08872-8
5. Hu P., Wang W., He C. Fibrinogen-to-Lymphocyte Ratio Was an Independent Predictor of Lymph Node Metastasis in Patients with Clinically Node-Negative Advanced-Stage Gastric Cancer. *Int J Gen Med.* 2023 Apr 17;16:1345–1354.
6. Wakatsuki K., Matsumoto S., Migita K., et al. Prognostic value of the fibrinogen-to-platelet ratio as an inflammatory and coagulative index in patients with gastric cancer. *Surg Today.* 2019 Apr;49(4):334–342.
7. Song S., Cong X., Li F., Xue Y. The fibrinogen to mean platelet volume ratio can predict overall survival of patients with non-metastatic gastric cancer. *J. Gastric Cancer.* 2018 Dec;18(4):368–378.
8. Pan Y.C., Jia Z.F., Cao D.H., et al. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) could independently predict overall survival of resectable gastric cancer patients. *Medicine (Baltimore).* 2018 Dec;97(52):e13896.
9. Fairweather M., Jajoo K., Sainani N., et al. Accuracy of EUS and CT imaging in preoperative gastric cancer staging. *J. Surg. Oncol.* 2015 Jun;111(8):1016–20.
10. Han C., Lin R., Shi H., et al. The role of endoscopic ultrasound on the preoperative T staging of gastric cancer: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Sep;95(36):e4580.
11. Lin M., Chen Q.Y., Zheng C.H., et al. Effect of preoperative tumor under-staging on the long-term survival of patients undergoing radical gastrectomy for gastric cancer. *Cancer Res. Treat.* 2021;53(4):1123–1133.
12. Noh S.H., Park S.R., Yang H.K., et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1389–1396.
13. Al-Batran S.E., Homann N., Pauligk C., et al. FLOT4-AIO Investigators. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019 May 11;393(10184):1948–1957.
14. Cheng F., Zeng C., Zeng L., et al. Clinicopathological and prognostic value of preoperative plasma fibrinogen in gastric cancer patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Oct;98(40):e17310.
15. Zhang F., Wang Y., Sun P., et al. Fibrinogen promotes malignant biological tumor behavior involving epithelial–mesenchymal transition via the p-AKT/p-mTOR pathway in esophageal squamous cell carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2017;143:2413–24.
16. Jensen T., Kierulf P., Sandset P.M., et al. Fibrinogen and fibrin induce synthesis of proinflammatory cytokines from isolated peripheral blood mononuclear cells. *Thromb. Haemost.* 2007;97:822–829.